

<p>2000-01421202 B04 D16 FRANZISKA WINTER 1998.05.04 1998-1019889(+1998DE-1019889) (1999.11.11) C07H 21004.106.01N 3002.3048.33500.37000 Isolating nucleic acid from samples by binding to array of immobilized, random capture probes C2000-003009 Addnl. Data: KORNHAGEN J, BRUNNER H, EYB H, KISEWETTER S, KOCH-PELSTEL B, TOVAR G</p>	<p>FRANZ 1998.05.04 *DE 19819889-A1</p>	<p>None given. MECHANISM OF ACTION None given.</p>	<p>USE The method is used to isolate (I) for environmental analysis, forensic studies, diagnosis and basic research.</p> <p>ADVANTAGE The method is simple, inexpensive and applicable to samples of all types, organic or inorganic, and produces very pure (I) in a single step. The isolated (I) can be used directly for analysis or preparation, e.g. polymerase chain reaction since it is free of contaminating carbohydrates, fats etc. By using a mixture of all possible (A) sequences, all (I) is captured. The method does not require expensive and time-consuming matching of process conditions for individual samples.</p>	<p>DE 19819889-A*</p>
<p>2000-01423402 A96 B02 HEXAL AG 1998.03.06 1998-1020151(+1998DE-1020151) (1999.11.11) A61L 13/44. A61K 31/415. A61M 37/00 New transdermal therapeutic system containing candesartan C2000-003014 Addnl. Data: STRUENGMANN T</p>	<p>HEXAL 1998.05.06 *DE 19820151-A1</p>	<p>None given. MECHANISM OF ACTION None given.</p>	<p>USE Oral administration of candesartan leads to an accumulation of toxic side products in the liver. The use of transdermal systems as described in the invention leads to a controlled dose, constant levels of the compound in blood plasma and improved bioavailability, allowing the dose to be reduced and hence reduced liver damage. The maximum therapeutic effect is reached in not much more than three weeks. Plasters containing the compound need only be applied once or twice a week, rather than administered every day as with oral formulations.</p> <p>EXAMPLE Candesarantellexil (11.1 g) was dissolved in 75 g acetone and mixed with Cophelol F1300. The resulting solution was added to 169 g of a 36 % acrylate copolymer (Durr-Tak 387-2553); the mixture was homogenized and coated onto a 75µm thick aluminum polyester film and dried to give a matrix dry weight of 80 ± 10 % g/m². A 15 µm removable polyester layer was attached to the matrix. The laminate was cut into 20 cm² plasters, each of which contained 16 mg.</p>	<p>DE 19819889-A*</p>
<p>2000-01423402 A96 B02 HEXAL AG 1998.03.06 1998-1020151(+1998DE-1020151) (1999.11.11) A61L 13/44. A61K 31/415. A61M 37/00 New transdermal therapeutic system containing candesartan C2000-003014 Addnl. Data: STRUENGMANN T</p>	<p>HEXAL 1998.05.06 *DE 19820151-A1</p>	<p>None given. MECHANISM OF ACTION None given.</p>	<p>USE Oral administration of candesartan leads to an accumulation of toxic side products in the liver. The use of transdermal systems as described in the invention leads to a controlled dose, constant levels of the compound in blood plasma and improved bioavailability, allowing the dose to be reduced and hence reduced liver damage. The maximum therapeutic effect is reached in not much more than three weeks. Plasters containing the compound need only be applied once or twice a week, rather than administered every day as with oral formulations.</p> <p>EXAMPLE Candesarantellexil (11.1 g) was dissolved in 75 g acetone and mixed with Cophelol F1300. The resulting solution was added to 169 g of a 36 % acrylate copolymer (Durr-Tak 387-2553); the mixture was homogenized and coated onto a 75µm thick aluminum polyester film and dried to give a matrix dry weight of 80 ± 10 % g/m². A 15 µm removable polyester layer was attached to the matrix. The laminate was cut into 20 cm² plasters, each of which contained 16 mg.</p>	<p>DE 19819889-A*</p>
<p>2000-01423402 A96 B02 HEXAL AG 1998.03.06 1998-1020151(+1998DE-1020151) (1999.11.11) A61L 13/44. A61K 31/415. A61M 37/00 New transdermal therapeutic system containing candesartan C2000-003014 Addnl. Data: STRUENGMANN T</p>	<p>HEXAL 1998.05.06 *DE 19820151-A1</p>	<p>None given. MECHANISM OF ACTION None given.</p>	<p>USE Oral administration of candesartan leads to an accumulation of toxic side products in the liver. The use of transdermal systems as described in the invention leads to a controlled dose, constant levels of the compound in blood plasma and improved bioavailability, allowing the dose to be reduced and hence reduced liver damage. The maximum therapeutic effect is reached in not much more than three weeks. Plasters containing the compound need only be applied once or twice a week, rather than administered every day as with oral formulations.</p> <p>EXAMPLE Candesarantellexil (11.1 g) was dissolved in 75 g acetone and mixed with Cophelol F1300. The resulting solution was added to 169 g of a 36 % acrylate copolymer (Durr-Tak 387-2553); the mixture was homogenized and coated onto a 75µm thick aluminum polyester film and dried to give a matrix dry weight of 80 ± 10 % g/m². A 15 µm removable polyester layer was attached to the matrix. The laminate was cut into 20 cm² plasters, each of which contained 16 mg.</p>	<p>DE 19819889-A*</p>
<p>2000-01423402 A96 B02 HEXAL AG 1998.03.06 1998-1020151(+1998DE-1020151) (1999.11.11) A61L 13/44. A61K 31/415. A61M 37/00 New transdermal therapeutic system containing candesartan C2000-003014 Addnl. Data: STRUENGMANN T</p>	<p>HEXAL 1998.05.06 *DE 19820151-A1</p>	<p>None given. MECHANISM OF ACTION None given.</p>	<p>USE Oral administration of candesartan leads to an accumulation of toxic side products in the liver. The use of transdermal systems as described in the invention leads to a controlled dose, constant levels of the compound in blood plasma and improved bioavailability, allowing the dose to be reduced and hence reduced liver damage. The maximum therapeutic effect is reached in not much more than three weeks. Plasters containing the compound need only be applied once or twice a week, rather than administered every day as with oral formulations.</p> <p>EXAMPLE Candesarantellexil (11.1 g) was dissolved in 75 g acetone and mixed with Cophelol F1300. The resulting solution was added to 169 g of a 36 % acrylate copolymer (Durr-Tak 387-2553); the mixture was homogenized and coated onto a 75µm thick aluminum polyester film and dried to give a matrix dry weight of 80 ± 10 % g/m². A 15 µm removable polyester layer was attached to the matrix. The laminate was cut into 20 cm² plasters, each of which contained 16 mg.</p>	<p>DE 19819889-A*</p>
<p>2000-01423402 A96 B02 HEXAL AG 1998.03.06 1998-1020151(+1998DE-1020151) (1999.11.11) A61L 13/44. A61K 31/415. A61M 37/00 New transdermal therapeutic system containing candesartan C2000-003014 Addnl. Data: STRUENGMANN T</p>	<p>HEXAL 1998.05.06 *DE 19820151-A1</p>	<p>None given. MECHANISM OF ACTION None given.</p>	<p>USE Oral administration of candesartan leads to an accumulation of toxic side products in the liver. The use of transdermal systems as described in the invention leads to a controlled dose, constant levels of the compound in blood plasma and improved bioavailability, allowing the dose to be reduced and hence reduced liver damage. The maximum therapeutic effect is reached in not much more than three weeks. Plasters containing the compound need only be applied once or twice a week, rather than administered every day as with oral formulations.</p> <p>EXAMPLE Candesarantellexil (11.1 g) was dissolved in 75 g acetone and mixed with Cophelol F1300. The resulting solution was added to 169 g of a 36 % acrylate copolymer (Durr-Tak 387-2553); the mixture was homogenized and coated onto a 75µm thick aluminum polyester film and dried to give a matrix dry weight of 80 ± 10 % g/m². A 15 µm removable polyester layer was attached to the matrix. The laminate was cut into 20 cm² plasters, each of which contained 16 mg.</p>	<p>DE 1981</p>

BEST AVAILABLE COPY



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/56734 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03029 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 1999 (04.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 20 151.6 6. Mai 1998 (06.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRÜNGMANN, Thomas [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE ADMINISTRATION OF CANDESARTAN (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ANWENDUNG VON CANDESARTAN (57) Abstract <p>The invention relates to a transdermal system containing an active ingredient and used for the administration of candesartan or its pharmaceutically compatible esters and salts.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Candesartan

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan und/oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Estern und/ oder Salzen.

Candesartan (2-Ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-benzimidazol-7-carbonsäure) ist ein hoch spezifischer, nicht peptidischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es besitzt eine hohe Spezifität und eine starke Affinität an den AT₁-Rezeptor sowie eine lange Bindungsdauer und somit eine lange Wirksamkeit. Candesartan wird hauptsächlich zur Behandlung von essentieller Hypertonie (nicht organbedingter Bluthochdruck), Herzerkrankungen, Schlaganfällen, Nephritis (EP-0459136 B1) und linksventrikulärer Hypertrophie verwendet.

Bei der oralen Verabreichung wird der Ester (Candesartancilexetil) von Candesartan und 1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)-ethanol als „Prodrug“ verwendet (EP-0459136 B1), um die für die Magenpassage nötige Stabilität zu gewährleisten und somit die Bioverfügbarkeit zu erhöhen (Kubo, K.; Kohara, Y. and co-workers; J. of Medicinal Chemistry; 36(16)2343-2349/1993). Dieser Ester wird im Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse vollständig in seine Wirkform Candesartan überführt, welches um 30% aktiver ist als der Ester. Candesartan wird dann weitläufig im Gewebe und in den Blutgefäßen verteilt. Die Eliminierung von Candesartan aus den Blutgefäßwänden erfolgt wesentlich langsamer als aus dem Plasma, wodurch die langanhaltende Wirkung hervorgerufen wird. Candesartan wird teilweise in der Leber zu inaktiven Metaboliten weiter metabolisiert. Candesartan und seine Metaboliten werden dann nach der Leber- Gallen- Passage über den Kot und Urin ausgeschieden. Die im

Darm abgespaltene Esterseitenkette vom Candesartancilexetil wird hauptsächlich als Cyclohexanol absorbiert und im Gewebe verteilt. In der Leber findet dann der Abbau zu Cyclohexandiol, Cyclohexantriol und anderen Abbauprodukten statt. Die Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt dabei nur 14%. Der maximale therapeutische Effekt wird bei oraler
5 Einnahme nach 4 Wochen erreicht, da durch das langsame Besetzen der Rezeptoren eine allmähliche Blutdrucksenkung erfolgt.

Bisher erfolgt die Verabreichung von Candesartancilexetil ausschließlich oral oder intravenös. Da Candesartan während der Magenpassage durch die Magensäure abgebaut wird, muß der
10 Wirkstoff entweder verestert oder eine aufwendige Darreichungsform wie z.B. eine magensaftresistente Beschichtung geschaffen werden. Dadurch entstehen zusätzliche Kosten, sowohl für die Maschinen und Arbeitskräfte als auch für das zusätzlich benötigte Material. Bei der oralen Applikation von Wirkstoffen ist die Bioverfügbarkeit häufig unbefriedigend. In diesem Fall beträgt sie nur 14%. Die hepatische Metabolisierung des Wirkstoffes bei der
15 ersten Leberpassage kann zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen und toxischen Nebenprodukten sowie zur Verminderung der Wirkung führen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein transdermales System für die systemische Verabreichung von Candesartan und/ oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen
20 Estern oder Salze bereitzustellen, wobei die Nachteile bisher angewandter oraler oder intravenöser Verabreichungsformen vermieden werden sollen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Candesartan und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze mittels eines transdermalen therapeutischen
25 Systems in der Art und Weise verabreicht werden kann, daß ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel erzielt wird. Durch die Möglichkeit der Verwendung des Wirkstoffes Candesartan und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklicher Ester und Salze, die direkt systemisch zur Wirkung gelangen, kann die Bioverfügbarkeit beträchtlich erhöht und die Höhe der Dosierung stark gesenkt werden. Die Belastung des Organismus und die Beeinträchtigung der Leber
30 durch die Metabolisierung kann somit wesentlich verringert werden. Durch die Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems wird eine gesteuerte, kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglicht, so daß hohe Blutplasmaschwankungen vermieden und ein konstanter Blutplasmaspiegel auch über mehrere Tage hinweg garantiert werden kann. Die

optimale Wirkung des Wirkstoffes wird so bequem und zuverlässig erreicht. Der maximale therapeutische Effekt wird schon nach 3 Wochen erreicht.

Ebenfalls als Vorteil ist die einfache und bequeme Anwendung von Pflastern im Vergleich zur oralen oder intravenösen Darreichung zu sehen. Da das System extern appliziert wird, kann es
5 ohne Wechsel sehr lange auf diese Weise seine ihm zugedachte Funktion erfüllen. Dies ist mit oralen Systemen schlechterdings unmöglich, da sie durch die Verdauungstätigkeit nach längstens einem Tag den Organismus verlassen. Zudem ist es für den Patienten einfacher und angenehmer anstatt 1 Mal pro Tag eine Tablette einnehmen zu müssen, nur 1-2 Mal pro Woche an die Medikamenteneinnahme denken zu müssen.

10

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan und/ oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze gelöst, insbesondere durch Candesartan und/ oder Candesartancilexetil.

15

Als mögliche Salze von Candesartan kommen vor allem Alkalisalze, wie z.B. das Kalium-, Natrium- und Lithiumsalz sowie das Ammoniumsalz in Frage.

Candesartan und/ oder einer seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als
20 Wirkstoff kann ferner in Kombination mit weiteren bekannten Wirkstoffen vor allem Diuretika und Ca- Antagonisten angewendet werden, z.B. Hydrochlorothiazid (HCTZ) oder Amlodipin. Diese Wirkstoffe bewirken einen additiven antihypertensiven Effekt.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann ein Pflaster darstellen. Bei
25 diesem Pflaster kann es sich um ein Matrix- oder Membransystem handeln, welches eine undurchlässige Deckschicht und eine abziehbare Schutzschicht aufweist. Als Bestandteil der undurchlässigen Deckschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat,
30 Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung in Betracht.

Das Matrixpflaster kann aus einer undurchlässigen Deckschicht, aus einer oder mehreren den Wirkstoff und/ oder einer seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen und/ oder Permeationsförderer und/ oder Aminosäuren enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht oder einer Matrixschicht, die mit einem Haftkleber beschichtet ist und einer abziehbaren Schutzschicht bestehen. Bei dem in der Matrix enthaltenen Wirkstoff kann es sich um Candesartan und/ oder um dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze, sowie bei der Kombination zudem um weitere Wirkstoffe wie Ca- Antagonisten oder Diuretika z.B. Amlodipin oder HCTZ handeln.

Für die Matrix können die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat verwendet werden.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung stellt ein Membransystem dar. Dieses kann aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer Reservoirschicht, einer semipermeablen Membran, einer fakultativen Haftklebeschicht und einer abziehbaren Schutzschicht bestehen. Das Reservoir kann Candesartan und/ oder einen seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze, gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/ oder Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/ oder übliche Membransystem- bzw. Reservoirpflaster- Hilfsmittel enthalten. Das Reservoir bzw. die Reservoirschicht liegt zwischen der Deckschicht und der Membran. Als Gelbildner können bei Bedarf Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxyvinylpolymer, Natrium- Plyoxilat, Carboxymethylcellulose oder ein Gemisch aus diesen verwendet werden.

Die Membran, die üblicherweise aus inerten Polymeren, insbesondere auf Basis von Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon, besteht, kann je nach Porengröße eine die Wirkstofffreisetzung kontrollierende Wirkung haben.

Für die Haftklebeschicht des oben beschriebenen erfindungsgemäßen Matrix- oder Membransystems kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise auf

Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Siliconbasis oder Acrylatbasis wählen.

Bei dem Klebemittel auf Silikonbasis kann es sich um Silikonkleber handeln, welche auf zwei
5 Hauptbestandteilen basieren: Ein Polymer oder Klebstoff, insbesondere Polysiloxan, und ein
tackerhöhendes Harz. Der Polysiloxankleber ist gewöhnlich mit einem Vernetzer für den
Kleber, typischerweise mit einem hochmolekularen Polydiorganosiloxan, und mit dem Harz
zubereitet, um über ein angemessenes organisches Lösungsmittel eine dreidimensionale
Silikatstruktur zu ergeben. Die Zumischung des Harzes zu Polymer ist der wichtigste Faktor,
10 um die physikalischen Eigenschaften der polysiloxanen Kleber zu ändern; vgl. beispielsweise
Sobieski, et al., „Silicone Pressure Sensitive Adhesives“, Handbook of Pressure Sensitive
Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New sive
Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

15 Ein weiteres Beispiel für ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikonbasis ist
trimethyliertes Siliciumdioxid, das mit Polydimethylsiloxan mit endständigen
Trimethylsiloxy- Gruppen behandelt worden ist.

Bei den Klebemitteln auf Acrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer,
20 Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

So können die Acrylatpolymere Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren
und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Acrylatpolymere
Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren
25 sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen. Verändert
man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven
Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen
besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-,
Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers,
30 copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 40 % eines anderen Monomeren.

Im folgenden sind Acrylatmonomere aufgeführt, die mit Acrylsäure, Methacrylsäure,
Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat,

Isooctylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat verwendet werden können.

- 5 So können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten, Methacrylaten, Alkylacrylaten oder -methacrylaten copolymerisierbar sind, eingesetzt werden, beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinanhydrid, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, 10 ter.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat und Methoxyethylmethacrylat.

Weiter Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) 15 beschrieben.

Als Permeationsförderer lassen sich ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpanthenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; 20 gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; z.B. Cineol, Carveol, Menthon, Terpeneol, Verbenon, Menthol, Limonen, Thymol, Cymen, Terpinen-4-ol, Neomenthol, Geraniol, Fenchon; Gemische aus Terpenen und Etanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; 25 deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E-Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Folat-Polyethylenglykol-Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylether; 30 Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinatester mit mehr als 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel); Dimethyl(arylimino)sulfuran;

Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Oktylmethoxycinnimat und Laurocapram und/ oder Gemische aus all diesen Komponenten verwenden.

- 5 Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1 (Matrix- Pflaster)

- 10 Es werden 11,1 g Candesartancilexetil in 75 g Aceton reinst gelöst und mit 8 g Copherol F1300 versetzt. Die klare Lösung wird zu 169 g eines ca. 36%igen Acrylat- Copolymeren (Duro- Tak 387-2353, Nat. Starch & Chemical B.V.) gegeben und gerührt. Die homogene Lösung wird auf einer silikonisierten Polyesterfolie (z.B. 75 µm) oder auf silikonisiertem
15 Papier ausgestrichen und bei 35 °C bis 85 °C getrocknet, so daß ein Matrix- Trockengewicht von $80 \pm 10\%$ g/m² erhalten wird. Auf die Matrixseite wird anschließend die abziehbare Schutzschicht (z.B. Polyester 15 µm) kaschiert.

Es werden TTS mit einer Fläche von 20 cm² ausgestanzt.

Ein Pflaster dieser Größe enthält 16 mg Candesartan und 16 mg α-Tocopherol.

- 20 Beispiel 2 (Reservoir- Pflaster) (siehe Zeichnung)

- Zuerst werden 138,4 g Candesartancilexetil in 861,6 g einer Mischung aus Ethanol abs. 65% (V/G), Copherol F1300 10% (V/G) und Hydroxypropylcellulose 1% (V/G) unter Rühren
25 gelöst. Diese Mischung stellt die Verumlösung für das Reservoir dar. Mit $400 \pm 5\%$ mg der Verumlösung wird das Reservoir gefüllt.

- Das transdermale therapeutische System (siehe Zeichnung) besteht zum einen aus der fakultativen Klebeschicht, die den Klebering bildet. Auf diese Schicht wird eine heißsiegelfähige, undurchlässige Deckschicht aufgebracht. Auf der der Haut zugewandten Seite wird das Reservoir auf der Deckschicht befestigt und mit einer mikroporösen EVA-
30 Membran (Cotran 9702, 3M) abgeschlossen. Als abziehbare Schutzschicht dient eine silikonisierte PET- Folie.

Ein Pflaster enthält also:

Candesartancilexetil	55,36 mg (entsprechend 40 mg Candesartan)
Copherol F1300	40 mg
Ethanol abs.	300,64 mg
Hydroxypropylcellulose	4 mg

5

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartan als Wirkstoff.
- 5 3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartancilexetil als Wirkstoff.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Ammonium- und/oder Alkalisalze von Candesartan als Wirkstoff.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
10 gekennzeichnet durch Candesartan oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff in Kombination mit weiteren Wirkstoffen.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren Wirkstoff, der die Candesartan- Wirkung verstärkt.
7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5 oder 6, gekennzeichnet durch
15 Diuretika und/ oder Ca-Antagonisten als weitere Wirkstoffe.
8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Pflasters mit einer undurchlässigen Deckschicht und einer abziehbaren Schutzschicht, insbesondere in Form eines Matrixsystems oder eines Membransystems.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch eine
20 Deckschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen, gegebenenfalls jeweils metallisiert oder pigmentiert.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch eine abziehbare Schutzschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat,

Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung.

11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Matrixsystem mit
- 5 • einer undurchlässigen Deckschicht,
 - einer oder mehreren wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrixschicht(en) oder einer oder mehreren wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en), die mit einem Haftkleber beschichtet sind,
 - einer abziehbaren Schutzschicht und
 - 10 • Candestartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.
12. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch eine Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutyl, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/
- 15 Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat.
13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Membransystem mit
- einer undurchlässigen Deckschicht,
 - 20 • einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht,
 - einer mikroporösen oder semipermeablen Membran,
 - einer fakultativen Haftklebeschicht,
 - Candestartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.
- 25 14. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 13, gekennzeichnet durch eine Membran auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon.
15. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Permeationsförderer, insbesondere ein- und/oder mehrwertige
- 30 aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; Gemische aus Terpenen und Etanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder

ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; 5 Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Folat-Polyethylenglykol-Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinat ester mit mehr als 10 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel); Dimethyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Oktylmethoxycinnimat und Laurocapram und/ oder Gemische aus all diesen Komponenten

